

NHẬN XÉT ĐIỀU TRỊ 15 TRƯỜNG HỢP ĐỘT QUY THIẾU MÁU NÃO CẤP VỚI THUỐC TIÊU SỢI HUYẾT RTPA TẠI BV NHÂN DÂN GIA ĐỊNH

PHAN VĂN MỪNG* NGUYỄN CẢNH NAM* NGUYỄN NGỌC HẢI YẾN* PHAN CÔNG TÂN**
LÊ VĂN THÀNH*** VÀ TẬP THỂ KHOA NỘI THẦN KINH BỆNH VIỆN NHÂN DÂN GIA ĐỊNH

TÓM TẮT

Mục tiêu: Đánh giá hiệu quả và tác dụng thuốc tiêu sợi huyết trong điều trị đột quy thiếu máu tại Bệnh Viện Nhân Dân Gia Định.

Phương pháp: tiền cứu, mô tả 15 trường hợp.

Kết quả: Trong 2 năm 2004-2006, trong số 15 trường hợp, có 11 trường hợp được dùng rtPA với liều 0,9 mg/kg và 4 trường hợp với liều 0,7-0,9 mg/kg. Số bệnh nhân trở về bình thường trong 24 giờ đầu là 5 trường hợp (33,3%), có 9 trường hợp còn sống >90 ngày, 4 trường hợp còn đang theo dõi <90 ngày, không có biến chứng xuất huyết não trong 36 giờ đầu, một trường hợp tử vong, chưa thấy trường hợp nào tái phát.

Qua 15 trường hợp dùng thuốc tiêu sợi huyết, nhận thấy kết quả lâm sàng cải thiện tốt, giảm tàn phế, cải thiện được điểm số NIHSS, bệnh nhân xuất viện sớm, không có trường hợp nào xuất huyết não.

ABSTRACT

FIBRINOLYTIC THERAPY WITH rtPA IN ACUTE ISCHEMIC STROKE: A PRELIMINARY REPORT OF 15 CASES

Objective: To evaluate effects and complications of rtPA for treating acute ischemic stroke at Nhan Dan Gia Dinh hospital.

Methods: Prospective, descriptive pilot study.

Results: During 2 years (2004-2006), 15 cases were enrolled to receive rtPA as a fibrinolytic treatment. Among them, 11 cases were received rtPA dose of 0,9 mg/kg and 4 cases of 0,7-0,9 mg/kg. Five patients (33,3%) recovered during the first 24 hours after giving rtPA, 9 survived >90 days, 4 are being followed up with the duration <90 days. One death was recorded No intra-cranial hemorrhage occurs during the first 36 hours after starting rtPA.

Over 2 years using rtPA as a fibrinolytic treatment, we learned that rtPA has provided clinical improvement for patients with acute ischemic stroke such as disability alleviation at discharge, shortened hospital stay, and no occurrence of intracranial hemorrhage during the first 36 hours after starting rtPA.

*BS điều trị khoa thần kinh, BV Nhân Dân Gia Định

**BSCKI, Trưởng khoa thần kinh, BV Nhân Dân Gia Định

*** GS TS BS Chủ nhiệm Bộ môn Thần kinh TTĐTBDCBYT

I-ĐẶT VẤN ĐỀ

Kinh tế phát triển, nên tuổi thọ được nâng cao, nhưng các yếu tố nguy cơ như tăng huyết áp, tiểu đường, thuốc lá, tăng mỡ máu, ít hoạt động thể lực, gây đe dọa hệ thống tim mạch trong đó mạch máu não bị tổn thương càng lúc càng nhiều.

Từ năm 1992, nhiều Trung tâm Đột quy đã được ra đời tại Mỹ như các cơ sở của những trường đại học nổi tiếng Stanford, Washington, Iowa⁽¹⁻³⁾ để đi sâu nghiên cứu bệnh mạch máu não. Ngoài vấn đề cấp cứu bệnh nhân (BN), các Trung tâm Đột quy còn giải quyết phòng ngừa cấp I và II (trị liệu thuốc, thay đổi lối sống, sửa chữa các tổn thương mạch máu như đặt stent động mạch cảnh, ...), đào tạo các chuyên viên về đột quy, nhằm cung cấp cho các tuyến y tế.

Năm 1996, Cơ quan Quản lý Thực và Dược phẩm Hoa Kỳ (FDA) đã công nhận thuốc tiêu sợi huyết rtPA (recombinant tissue Plasminogen Activator) (tên thương mại là Activase [của

Genentech] và Actilyse [của Boehringer Ingelheim]) trong điều trị đột quỵ thiếu máu não. Kể từ đây, đã có nhiều công trình nghiên cứu ứng dụng thuốc này có hiệu quả với điều kiện tuân thủ các qui định của NINDS (National Institute of Neurological Disorders and Stroke).⁽⁴⁻⁷⁾

Sự hiểu biết sâu sắc về sinh lý bệnh học⁽⁸⁾ của đột quỵ thiếu máu não cấp do huyết khối đã cho thấy trong 6 giờ đầu kể từ khi khởi phát triệu chứng có thể cứu sống tế bào não vùng tranh tối tranh sáng (penumbra).

Hiện nay ở nước ta tuy chưa hình thành các Trung tâm Điều trị Đột quỵ, chưa có chuyên viên chăm sóc đột quỵ, dù nhu cầu được điều trị rất lớn và BN có khả năng chi trả chi phí thuốc tiêu sợi huyết rtPA. Trong hai năm qua (2004-2006), tại Bệnh Viện Nhân Dân Gia Định đã nghiên cứu sử dụng rtPA để **điều trị cấp cứu cho 15 trường hợp đột quỵ thiếu máu não nhằm rút kinh nghiệm xử trí.**

II-PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

Phương pháp nghiên cứu: Tiền cứu, mô tả 15 trường hợp đột quỵ thiếu máu não. Hầu hết các trường hợp được bác sĩ khoa cấp cứu thông báo khi BN nhập viện, và để tranh thủ thời gian tại khoa cấp cứu thực hiện lấy máu làm xét nghiệm và theo BN đến phòng chẩn đoán hình ảnh đọc kết quả sớm trên máy CT. Sau đó, quyết định sử dụng liều thuốc bolus và truyền tĩnh mạch qua bơm tiêm tự động ngay tại khoa cấp cứu khi có chỉ định, dùng thang điểm NIHSS (National Institutes of Health Stroke Scale) để theo dõi diễn tiến bệnh và dùng thang điểm mRS (modified Rankin Score) đánh giá phục hồi chức năng của BN.^(9,10) Các BN được đưa vào nghiên cứu khi thỏa các điều kiện sau đây:⁽¹¹⁻¹⁶⁾

Bốn điều kiện chấp thuận:

- 1- Từ khi khởi bệnh đến khi dùng thuốc **dưới 3 giờ.**
- 2- Tuổi ≥ 18 .
- 3- Thang điểm đột quỵ NIHSS > 4 điểm.
- 4- CT-scan không cản quang: không có dấu xuất huyết não, dấu giảm đậm độ < 1/3 vùng nuôi của động mạch não giữa (hypodense < 1/3 MCA).

Mười lăm điều kiện loại trừ:

- 1- **Đột quỵ hoặc chấn thương đầu nặng trong vòng 3 tháng trước.**
- 2- Phẫu thuật hoặc chấn thương nặng trong vòng 14 ngày trước.
- 3- Bệnh sử có xuất huyết nội sọ, dị dạng động-tĩnh mạch (AVM), phình mạch não.
- 4- **Xuất huyết tiêu hoá-đường niệu trong vòng 21 ngày trước.**
- 5- Chọc dò tuỷ sống hoặc chọc động mạch mà không nén ép trong vòng 1 tuần.
- 6- Triệu chứng nhẹ hoặc hồi phục nhanh.
- 7- **Huyết áp tâm thu > 185 mmHg hoặc huyết áp tâm trương > 110 mmHg hoặc đòi hỏi điều trị hạ áp tích cực (thuốc qua đường tĩnh mạch) để hạ huyết áp BN đến giới hạn cho phép.**
- 8- Co giật lúc khởi phát.
- 9- **Triệu chứng xuất huyết dưới nhện.**
- 10- Nhồi máu cơ tim gần đây (trong vòng 6 tuần).
- 11- Dùng thuốc kháng đông hoặc prothrombin time (PTT) > 15 giây (INR > 1,7).
- 12- Dùng heparin trong vòng 48 giờ trước khi đột quỵ khởi phát và PTT tăng
- 13- **Tiểu cầu < 100.000/ mm³**
- 14- **Đường huyết < 50 mg/dL (2,7 mmol/L) hoặc > 400 mg/dL (22,2 mmol/L).**
- 15- Phụ nữ có thai hoặc đang nuôi con bằng sữa mẹ.

Chống chỉ định tương đối:

- Nhồi máu mờ hồ (subtle) > 1/3 vùng tưới máu của động mạch não giữa (thùy trán và thùy đỉnh).
- Điểm đột quỵ NIHSS > 22 (do tăng nguy cơ cao xuất huyết não).

III- KẾT QUẢ

1) Đặc điểm bệnh nhân (BN):

- Giới tính: Nam: 8 BN, Nữ: 7 BN.
- Tuổi: từ 27 – 79 tuổi (54,1)

Tiền căn:

- Tăng huyết áp 10 trường hợp (10/15).
- Hút thuốc: 5 trường hợp,
- Rung nhĩ: 4 trường hợp,
- Tiểu đường type 2: 2 trường hợp,
- Tiền căn đột quỵ >3 tháng: 1 trường hợp.

2/Thời gian điều trị

- Thời gian trung bình từ lúc khởi bệnh đến dùng thuốc: 123,3 phút
 - Thời gian từ khởi phát đến cấp cứu: 15-95 phút (trung bình 45,3)
- Cấp cứu trị liệu thuốc trung bình: 78 phút (từ lúc đến cửa bệnh viện đến lúc cho thuốc)

Giờ đến khoa cấp cứu:

Có 6 trường hợp đến vào buổi sáng (5g – 10g), 7 trường hợp chiều (11g – 15g), 2 trường hợp xế chiều (16g – 21g), đa số BN đến vào buổi sáng và chiều (87%).

- Chỉ có 1 trường hợp được chuyển đến bằng xe cấp cứu.

Thời gian từ khi vào cấp cứu đến lúc cho rTPA:

- 3 trường hợp đến sớm 20-30 phút nhưng phải mất 120 phút sau mới được dùng thuốc (do vấn đề kinh tế).
- 2 trường hợp đến khoa cấp cứu trong 90 phút và được sử dụng sớm trong 25- 65 phút.
- Các trường hợp còn lại thì thời gian từ nhà đến cấp cứu và thời gian sử dụng thuốc là hợp lý.

Thời gian theo dõi BN:

- <3 tháng: 4 trường hợp theo dõi
- >3 tháng: 10 trường hợp theo dõi
- (>12 tháng: 4 trường hợp không tái phát)
- 1 trường hợp hấp hối xin về.

3) Kết quả CT lúc nhập viện

Đánh giá CT dựa trên tiêu chuẩn những biến đổi sớm trên CT (Early CT Changes in Acute Ischemic Stroke) **theo luật một phần ba.** ^(4,6,17,18)

- Bình thường: 6/15 trường hợp (40%)
- Xoá rãnh võ não (Loss of sulci): 2/15 trường hợp (13%)
- Xoá biên giới chất trắng-xám (Loss of gray-white matter): 2/15 trường hợp (13%)
- Giảm đậm độ chất trắng (Acute hypodense of white matter): 4/15 trường hợp (27%)
- Hiệu ứng khối (Mass effect): 1/15 trường hợp (6%). Đây là một trường hợp nặng có giảm đậm độ >1/3 vùng nuôi của động mạch não giữa, sau đó khi kiểm tra CT lại cho thấy giảm đậm độ chất trắng và tăng đậm độ động mạch não giữa chiếm ưu thế (phần M1 và M2 của động mạch não giữa).
- Tăng đậm độ động mạch não giữa (Hyperdense of MCA): 5/15 trường hợp (33%)

4) Tuổi và đáp ứng điều trị

>65 tuổi: có 3/5 BN đáp ứng tốt với điều trị, một trường hợp đáp ứng không tốt: thang điểm NIHSS >20 lúc nhập viện và sau 24 giờ vẫn >20 điểm.

<65 tuổi: 10 trường hợp đều đáp ứng tốt (66,6%).

5) Liều lượng.

Trong 11 trường hợp, liều được dùng là 0,9 mg/kg có 2 trường hợp (trường hợp số 1 và 7) NIHSS trở về bình thường sau 24 giờ (2/15= 13%). 4/11 trường hợp với thang điểm NIHSS nhập viện là: 7, 12, 18, 7 nhưng khi xuất viện có mRS bình thường (36%). Một trường hợp hấp hối xin về có thang điểm NIHSS lúc nhập viện >20 điểm.

Do cân nặng BN thấp, trong khi một lọ thuốc Actilyse chứa 50 mg, nên có 4 trường hợp được dùng liều từ 0.7mg/kg - <0.9mg/kg. Kết quả cho thấy NIHSS giảm chậm ở 3 trường hợp, nhưng

về sau đều có mRS ≤ 3 . Còn 1 trường hợp với NIHSS = 0 sau 24 giờ điều trị (1/4= 25%). Tỷ lệ ra viện bình thường thấp hơn ở liều 0,9mg/kg, nhưng tất cả dự hậu đều tốt.

6) Dự hậu

- Nằm viện ≤ 7 ngày: 6 trường hợp (6/15= 40%).
- Trở về bình thường với mRS= 0 là 5 trường hợp.
- Dự hậu tốt: 13 trường hợp,

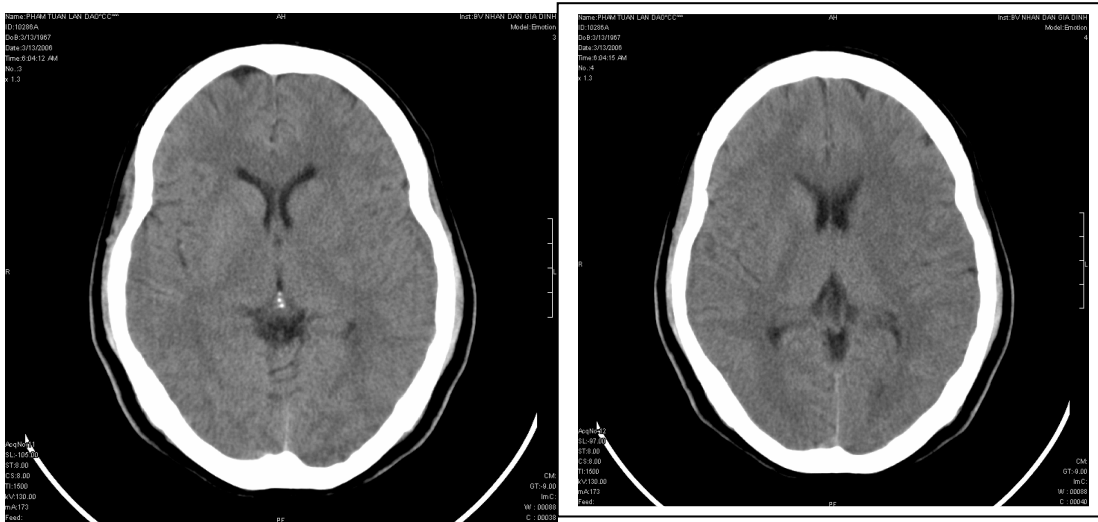
Dự hậu xấu: 2 trường hợp với thang điểm NIHSS lúc nhập viện >20 : 1 trường hợp hấp hối trước khi ra viện có mRS ≥ 5 sau khi nằm viện 6 ngày và 1 trường hợp nằm viện 35 ngày với mRS là 3 trước ra viện.

IV) BỆNH ÁN 2 TRƯỜNG HỢP ĐẶC BIỆT

1) Trường hợp 1 (trẻ tuổi NIHSS >20) đáp ứng tốt với trị liệu.

BN nữ 39 tuổi, nhập viện ngày 13/03/2006, 2 giờ trước nhập viện BN yếu liệt nửa người phải, nói đờ, liệt VII trung ương phải, Babinski dương tính bên phải, thang điểm NIHSS = 22 điểm, mạch 76 lần/phút, huyết áp 138/80 (mmHg), nhiệt độ 37°C, nhịp thở 20 lần/ phút. Tiền căn cao áp huyết khoảng một năm, không được trị liệu. Xét nghiệm khẩn: TQ= 14 giây, TCK= 25,3 giây, INR= 1,3, tiểu cầu 202.G/L, đường huyết 139mg%, ECG= nhịp xoang đều tần số thất 75 lần/phút, CT (Hình 1 & 2).

Hình 1, Hình 2: Xoá dải ru- ban thùy đảo T. Xoá, giảm đậm độ nhân bào T



Sau 24 giờ trị liệu, thang điểm NIHSS là 11 và sau tám ngày nằm viện, thang điểm chức năng mRS= 1 và sau 1 tháng, mRS= 0

2) Trường hợp 2 (lớn tuổi, NIHSS >20)

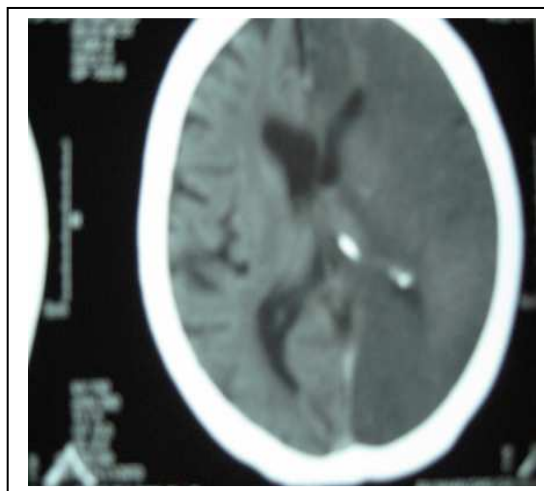
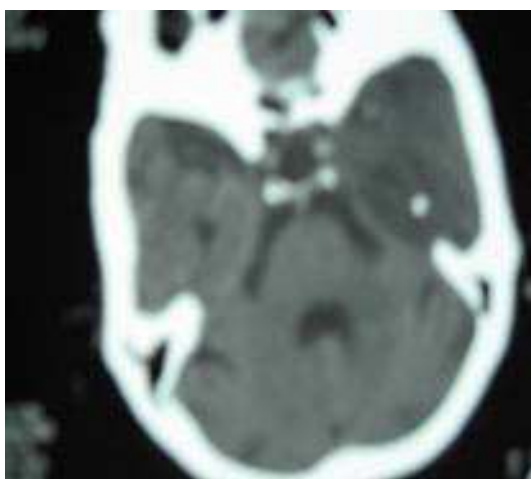
BN nữ 79 tuổi, nhập viện 18/11/2005, 20 phút trước khi nhập viện BN đột ngột bị đột quỵ liệt nửa người phải, tiếp xúc khó, không nói chuyện, thang điểm NIHSS = 22. Tiền căn bị cao huyết áp một tháng nay có theo dõi điều trị. Xét nghiệm: đường huyết: 116mg%, TQ= 12.8 giây, TCK= 25.5 giây, INR= 0.93, tiểu cầu=321.G/L, ECG nhịp xoang đều tần số 75lần/phút. Mạch: 80lần/phút, huyết áp 170/100 mmHg.

BN này lớn tuổi tuy không chống chỉ định dùng rtPA nhưng thang điểm NIHSS= 22 lúc nhập viện. Làm CT scans thấy có tăng đậm độ động mạch não giữa bên trái và giảm đậm độ nhẹ trên một phần ba bán cầu não trái do động mạch não giữa nuôi (hình 3)

Hình 3: Tăng đậm độ động mạch não giữa T



là một chống chỉ định tương đối, nhưng với sự đồng tình của thân nhân nên BN được cho thuốc rtPA vào lúc 145 phút sau khi khởi bệnh, 24 giờ sau không thấy cải thiện và chụp CT Scans lại thấy giảm đậm độ lớn hơn 1/3 bán cầu phải (hình 4, hình 5).



Hình 4: Giảm đậm độ động thái dương T

Hình 5: Giảm đậm độ cả bán cầu đại não T và hiệu ứng khối T

Sau sáu ngày nằm viện, BN không cải thiện và về trong tình trạng hấp hối.

V) BÀN LUẬN

Năm 1995, nghiên cứu NINDS,⁽¹⁴⁾ ngẫu nhiên, có đối chứng với giả dược gồm hai phần: Phần 1 nghiên cứu trên 291BN cho thấy không có khác biệt có ý nghĩa về sự cải thiện thần kinh trong 24 giờ giữa nhóm dùng thuốc rtPA và giả dược mặc dù lợi ích thấy rõ trong nhóm rtPA khi theo dõi trong ba tháng về tất cả các kết cục. Ích lợi lâu dài về lâm sàng của của rtPA (ở nghiên cứu phần 1) được xác định ở phần 2: có ít nhất 30% BN dùng rtPA ít khả năng hoặc không bị tàn tật sau ba tháng theo thang điểm đánh giá. Xuất huyết não có triệu chứng trong 36 giờ sau khi khởi phát đột quỵ là 6,4% ở BN dùng rtPA nhưng chỉ có 0,6% ở BN dùng giả dược. Tỷ lệ tử vong sau ba tháng là 17% ở nhóm rtPA và là 21 % ở nhóm giả dược (p=0.03).

Nghiên cứu STARS⁽¹⁶⁾ năm 1997-1998 sử dụng rtPA trên 389 BN với tuổi trung bình 69 (28-100). Kết cục được đánh giá bằng thang điểm mRS. Kết quả cho thấy thời gian trung vị từ đột quỵ khởi phát đến khi dùng thuốc rtPA là 2 giờ 44 phút, thang điểm NIHSS trung vị là 13. Sau 30 ngày, tỷ lệ tử vong là 13%, 35% số BN có cải thiện mRS (0-2). Xuất huyết não sau 3 ngày là 3,3% trong đó có 7 BN tử vong. Xuất huyết não không triệu chứng sau 3 ngày 8.2%. Kết quả nghiên cứu này chứng tỏ việc sử dụng tPA trong điều trị đột quỵ cho kết cục khả quan và tỷ lệ xuất huyết não thấp.

Qua 15 trường hợp nghiên cứu tại BVND nhận thấy tuổi cao của BN không là chống chỉ định dùng thuốc. Thuốc dùng từ 0.7- 0.9mg/kg vẫn có hiệu quả. Không có trường hợp nào xuất huyết trong 36 giờ đầu sau khi dùng thuốc. Hai trường hợp với thang điểm NIHSS >20 là chống chỉ định tương đối (2/15) có dự hậu xấu. Có 33% số BN, thang điểm NIHSS lúc nhập viện 7-18 trở về bình thường trước khi ra viện. Một trường hợp dự hậu xấu (1/15= 7%).

VI- KẾT LUẬN

Tuy số trường hợp ít ỏi, nhưng liệu pháp rtPA có hiệu quả trên 13/15 BN, dù rằng vẫn nhiều lo âu cho sự xuất huyết não. Tuy nhiên, cần thận trọng không dùng thuốc ở BN có NIHSS >20 điểm. Ở các BN này thường có nhồi máu não >1/3 vùng nuôi của động mạch não giữa (nhất là có tăng đậm độ động mạch não giữa một bên, cần truy tìm vùng giảm đậm độ kèm theo).

TÀI LIỆU THAM KHẢO:

- 1) Gregory W. Albers - Stanford Stroke Center - <http://strokecenter.stanford.edu/faculty.html>
- 2) The Stroke Center at Barnes-Jewish Hospital and Washington University School of Medicine - <http://www.neuro.wustl.edu/smart/index.html#overview>
- 3) Harold P. Adams, M.D.Patricia H. Davis, M.D-The Stroke Clinic, in the Division of Cerebrovascular Diseases. <http://www.uihealthcare.com/infofor/professionals/pcrc/neurology/02departments.html>
- 4) Series of 11 challenging case management presentations, with images and discussion, for clinicians and students.The Internet Stroke - http://www.strokecenter.org/education/ais_case_studies/
- 5) Mary A.Kalafut, Jeffrey L.saver -The Acute Stroke Patient -The six Hours- Management of Ischemic Stroke- Mac Graw Hill- 17:52,2000.
- 6) Review of detailed CT images in 13 acute stroke cases, for clinicians and students. The Internet Stroke-. http://www.strokecenter.org/education/ais_ct_tool/
- 7) Hướng dẫn xử trí đột quỵ thiếu máu cục bộ cấp. PGS Vũ Anh Nhị. Bộ Môn Nội Thần Kinh Trường Đại học Y Dược TP.HCM
- 8) The Internet Stroke Center- Pathogenesis and Pathophysiology- http://www.strokecenter.org/education/ais_pathogenesis/
- 9) NIHSS Stroke Scale (Booklet) <http://www.strokecenter.org/trials/scales/nihss.html>
- 10) Modified Rankin Scale-The Internet <http://www.strokecenter.org/trials/scales/rankin.html>
- 11) Dr. Edward C. Jauch - Emergency stroke treatment and the benefits of t-PA. <http://www.strokecenter.org/education/jauch/>
- 12) Harold P. Adams, Jr, et al. - Guidelines for the Early Management of Patients With Ischemic Stroke- Stroke. 2003;34:1056.
- 13) Harold Adams, et al. 2005 Guidelines Update A Scientific Statement From the Stroke Council of the American Heart Association/American Stroke Association. Stroke.2005;36:916.
- 14) The National Institute of Neurological Disorders and Stroke. Tissue Plasminogen Activator for Acute Ischemic Stroke. N Engl J Med 1995. 333:1581-1588

- 15) Thomas G. Kwiatkowski, et al. Effects of Tissue Plasminogen Activator for Acute Ischemic Stroke at One Year- The New England Journal of Medicine 1999; 340:1781-1787.
- 16) Gregory W. Albers, et al. The Standard Treatment with Alteplase to Reverse Stroke (STARS) Study, JAMA. 2000, 9; 283:1145-1150.
- 17) Bài giảng về CT scan trong tai biến mạch máu não của BS Lê Văn Nam, giảng viên Bộ môn Nội Thần kinh, trường ĐHY Dược TP Hồ Chí Minh. <http://www.thankinhhoc.com>
- 18) Schellinger et al. Imaging-Based Decision Making in Thrombolytic Therapy for Ischemic Stroke, Stroke. 2003;34:575.)
- 19) Los Angeles Prehospital Stroke Screen (LAPSS)-The Internet Stroke, <http://www.strokecenter.org/trials/scales/lapss.html>
- 20) Susan Unipan Lattimore. Impact of Establishing a Primary Stroke Center at a Community Hospital on the Use of Thrombolytic Therapy- Stroke 2003;34:e55.-<http://stroke.ahajournals.org/cgi/>.
- 21) Recommendations for the Establishment of Primary Stroke Centers. The Brain Attack Coalition's- http://www.stroke-site.org/coalition/center_factsheet.html